Lane Medical Libra

Das

primäre Carcinom

der

Lebergallengänge.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe,

der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

vorgelegt von

Otto von Rüts.

Approbierter Arzt

Zum Druck genehmigt am 8. Mai 1899.

Leipzig.
Buchhandlung Gustav Fock,
Gesellschaft m. beschr. Haftung.
1899.

Wenn auch die Meinung, dass der primäre Leberkrebs ein sehr häufiger Befund sei — eine Meinung, zu der nur Kritiklosigkeit und ungenaue Untersuchung führen konnten — längst zu Grabe getragen ist, besonders seit *Virchow*'s Lehre von dem aussergewöhnlich guten Nährboden der Leber für die mannigfaltigsten Krebsablagerungen sekundärer Natur einen so bedeutenden Rückschlag hervorrief, dass sogar die Möglichkeit einer primären Krebsentwickelung in der Leber geleugnet wurde, und — um mit *C. Weigert*[1]) zu reden — „eine Zeit lang die Meinung herrschte, alle derartigen beschriebenen Fälle beruhten auf einem Übersehen des primären Tumors", so ist doch mit der Zeit eine ganz stattliche Reihe von Fällen primärer Leberkrebse publiciert worden, welche nicht nur mit Bestimmtheit das Vorhandensein solcher Geschwülste beweisen, sondern zum Teil sogar eine recht genaue Kenntnis dieser interessanten Neubildung ermöglicht haben.

Ein im allgemeinen richtiges Bild von dem Zahlenverhältnis des primären zum sekundären Leberkrebs giebt wohl die Zusammenstellung von *Hansemann*[2]), welcher innerhalb der Jahre 1870—1889 unter 258 Leberkrebsen nur 6 primäre fand. Allerdings ist häufig eine genaue Scheidung der Adenome von den Carcinomen ausserordentlich schwierig, ja zum Teil unmöglich, oder der zu weit vorgeschrittene Entartungsprozess lässt nicht

---

[1] Dr. *Carl Weigert*, Über primäres Lebercarcinom. Virchow's Archiv 67.

[2] Dr. *David Hansemann*, Über den primären Leberkrebs. Berliner klinische Wochenschr. 1890. 16.

mehr mit Sicherheit erkennen, inwieweit andere Organe, besonders die Gallenblase, an dem carcinomatösen Prozess beteiligt sind. So ist es auch nicht wunderbar, wenn wir in den Statistiken doch verhältnismässig grössere Differenzen finden.

Wie schon erwähnt, ist der Zusammenhang zwischen Adenom und Carcinom zuweilen ein sehr inniger. Wir sehen gar nicht selten adenomatöse Bildungen inmitten ausgeprägter Krebswucherungen — zuweilen treten Formationen auf, welche ihrem anatomischen Bau nach den Adenomen zugerechnet werden müssten, die aber ihrem ganzen Verhalten nach sich als maligne, zu Metastasenbildung führende Geschwülste vom Charakter der Carcinome zu erkennen geben. Bei noch anderen Formen sind vielfach Übergänge vorhanden, sodass z. B. *Siegenbeck van Heukelom*[1] sagt: „Nach dem Lesen meiner Beschreibung der hier vorgekommenen Fälle wird es niemanden wundern, dass sich alle Übergänge von den adenomatösen oder trabekulären Formen zu den carcinomatösen finden.“ Man ist sogar so weit gegangen, eine sogenannte „Bösartigkeitsskala“ aufzustellen.

Nach den heutigen Anschauungen der meisten Autoren kann man drei Arten primärer Leberkrebse unterscheiden; ich schliesse mich hierbei im wesentlichen an die Lehrbücher der Pathologischen Anatomie von *Birch-Hirschfeld*[2], *Ziegler*[3], *Orth*[4] und anderen an.

---

[1] *Siegenbeck van Heukelom*, Das Adeno-Carcinom der Leber mit Cirrhose. Beitr. zur path. Anat. und zur allgem. Pathol. von Ziegler. XVI. 1894.

[2] *Birch-Hirschfeld*, Lehrbuch der speziellen patholog. Anatomie. 8. Aufl. 1895.

[3] *E. Ziegler*, Lehrbuch der speziellen patholog. Anatomie. 8. Aufl. 1895.

[4] *Joh. Orth*, Lehrb. der spez. pathol. Anatomie. Band I. 1887.

Die erste Art schliesst sich offenbar an die typischen Leberadenome an. Es liegen in den Alveolen eines reichlich mit Rundzellen infiltrierten Bindegewebsstromas Geschwulstzellen, welche dem normalen Lebergewebe in der Form der Zellen wie in der balkenförmigen Anordnung derselben sehr nahe stehen; allerdings lässt ein gewisser Polymorphismus, ein häufiges Abweichen in der Grösse der Zellen den carcinomatösen Charakter der Neubildung nicht verkennen, welche, in grossen Knoten oder zusammenhängenden Massen auftretend, die umliegende Lebersubstanz komprimiert und verdrängt. *Hanot* und *Gilbert*[1] scheiden diese Art in den Cancer massif und Cancer nodulaire, je nachdem eine grosse Geschwulst oder mehrere Knoten auftreten.

Für die zweite Art, welche bald in Form multipler Knoten auftritt, bald bei Konfluenz der Knoten als diffuse Infiltration grösserer Leberpartien, ist die Abgrenzung von den multiplen malignen Leberadenomen, wie sie *Frohmann*[2] genannt hat, eine sehr schwierige und vielleicht oft unmögliche. Die Tumormassen liegen hier in alveolären Räumen inmitten eines cirrhotischen Bindegewebes, weshalb diese Form auch von den französischen Autoren als „Cancer avec cirrhose" genannt wird. Die Lagerung der Zellen selber zeigt die mannigfachsten Übergänge von adenomatösen, trabekulären oder schlauchförmigen Verbänden zu rein atypischer Anordnung. Als Ursprung sind hier mit Bestimmtheit die Leberzellen erkannt worden, wofür eine ganze Anzahl trefflicher Arbeiten, besonders die von *Siegenbeck van*

---

[1] *Hanot et Gilbert*, Etudes sur les maladies du foie I. Paris 1888.

[2] *J. Frohmann*, Über das Leberadenom. Inaug.-Dissertation. Königsberg 1894.

Heukelom[1], *Frohmann*[2], *Hanot et Gilbert*[3] und andere den Beweis geliefert haben.

Die dritte Form entwickelt sich von den Gallengängen des interlobulären Gewebes aus; ob auch für diese die Gallengangadenome, wie sie *E. Wagner*[4], *Greenish*[5], *Sokolow*[6] beschrieben haben, eine Vorstufe bilden, ist bisher noch nicht nachzuweisen gelungen. Mit dieser letzteren Form wollen wir uns in folgendem näher beschäftigen. Es fand sich nämlich bei einer Sektion, die Mitte Dezember vorigen Jahres im hiesigen pathologischen Institute von Herrn Dr. *Bruns* an der Leiche einer 61jährigen Frau vorgenommen wurde, eine Leberneubildung, welche den Verdacht auf ein primäres Lebercarcinom erweckte. Die Ergebnisse der von mir vorgenommenen mikroskopischen Untersuchung dürften wohl von allgemeinerem Interesse sein.

Sektionsprotokoll.

Laura Teichmann, 61jährige Witwe, Tod am 7./XII. 1898, Sektion am 8./XII. 1898.

Mittelgrosse, kräftige Leiche mit stark ikterischer Hautverfärbung; Leib hochgradig aufgetrieben. Fettgewebe atrophisch, Muskulatur dürftig. Kopfhöhle nicht seciert. Zwerchfellstand: links und rechts 5. Rippe. Die Pleurahöhlen enthalten circa $^1/_4$ Liter klarer, seröser

---

[1] *Siegenbeck van Heukelom*, l. c.

[2] *Frohmann*, l. c.

[3] *Hanot et Gilbert*, l. c.

[4] *E. Wagner*, Archiv der Heilkunde II.

[5] *Robert W. Greenish*, Über das Adenom der Leber. Wiener medizin. Jahrbücher 1882.

[6] *Sokolow*, Zur Lehre von den Adenomen der Leber und multiplen Adenomen der Gallengänge. Russ. Archiv für Pathologie, herausgegeben von Podwyssotsky. Bd. III—IV. 1897. Referat im Centralblatt für allg. Pathol. und pathol. Anatomie. 1898.

Flüssigkeit,. desgleichen der Herzbeutel ca. 2 Esslöffel. Das Herz hat die Grösse der Faust der Leiche, das subperikardiale Fettgewebe ist mässig entwickelt. Rechter Ventrikel etwas dilatiert, Klappen intakt Linker Ventrikel nur wenig dilatiert, Endocard streifig verdickt, Klappen der Aorta und Mitralis dünn, zart. Herzfleisch schlaff, hellbraun mit kleinen gelblichen, verfärbten, unter dem Niveau liegenden, punktförmigen Flecken. Coronararterien dünnwandig; Aorta zeigt stellenweise geringe Verdickungen der Intima. Linker Unterlappen der Lunge etwas gebläht, zeigt auf der Pleura einzelne verdickte Partien von Linsengrösse; auf dem Durchschnitt zeigt sich die Lunge blaurot, sehr blutreich und ödematös. Der Oberlappen ist im allgemeinen lufthaltig, von hellgrauer Farbe, an der Spitze zeigt er mehrere eingezogene derbe Partien.

Die rechte Lunge verhält sich im Oberlappen so wie die linke. Im Unterlappen finden sich an der Rückseite mehrere bis wallnussgrosse derbere Partien; beim Einschneiden zeigt sich im angegebenen Bezirk das Lungengewebe mit derben, graugelblichen Tumormassen durchsetzt. Ähnliche Knoten von Linsengrösse enthält vereinzelt die Pleura der rechten Lunge.

Die Schleimhaut des Rachens ist stellenweise granuliert und verdickt, gelblichrot verfärbt, die des Oesophagus blass, dünn. Durch näher zu beschreibende Schilddrüsentumoren wird die Trachea ca. 3 Querfinger breit unterhalb des Kehlkopfes nach rechts ausgebaucht und komprimiert, sodass das Lumen daselbst einer Säbelscheide ähnlich ist. Dieser Tumor von gut Faustgrösse entspricht seiner Lage nach dem rechten Lappen der Schilddrüse, ist von mässig derber, stellenweise fluktuierender Konsistenz und zeigt auf Durchschnitten ein centrales rotbraunes, derberes Gewebe, am Rande zahl-

reiche, aus rotschwarzen Massen bestehende, runde Stellen. Ein analoger linksseitiger doppeltgänseeigrosser Tumor besteht in seinem unteren Teile aus den letzterwähnten braunroten, Coagulum ähnlichen Massen, in seinem oberen aus kolloiden Massen von gelblicher Farbe. Der mittlere Teil der Schilddrüse besteht aus einem hühner- bis taubeneigrossen Knollen von mässig derber Konsistenz, welcher im allgemeinen das Schilddrüsengewebe erkennen lässt, doch von kolloider Beschaffenheit ist.

In der Bauchhöhle befinden sich circa 3—4 Liter ikterischer, sanguinolenter Flüssigkeit. Colon und Netz sind tief herabgedrängt. In der Gegend der Gallenblase finden sich zwei übereinander liegende Tumoren von Gänseei- und doppelt Faustgrösse. Das Bauchfell zeigt stellenweise kleine graue, zum Teil hämorrhagisch verfärbte Knoten.

Die Milz zeigt keine Besonderheiten, ebenso die Nebennieren. Beide Nieren sind klein, ihre Oberflächen fein granuliert, rötlichgrau, Kapseln stellenweise adhärent. Auf dem Durchschnitt ist die Rinde schmal, von mässigem Blutgehalt, sonst ohne Besonderheiten, ebenso Nierenbecken, Harnblase und Scheide. Der Uterus ist auffallend klein, seine Schleimhaut blass und dünn, die Muskulatur rötlichgrau und derb. Die Ovarien erscheinen beiderseits klein, derb, grauweiss, fibrös.

Die Leber ist stark vergrössert. Sie zeigt stellenweise subkapsuläre, höckrige, weissliche Knoten von wechselnder Grösse und Gestalt. Die Gegend der Leberpforte zeigt stark rundliche Vorwölbung und Verwachsung mit dem Magen. Die Vorwölbung besteht aus ikterisch verfärbten, rötlichgrauen Tumormassen. Letztere setzen sich auch in bis haselnussgrossen Knoten fort im Peritoneum und Netz bis zum Quercolon. Dasselbe ist stellenweise von Tumormassen dicht umgeben. Das noch

erhaltene Lebergewebe ist von dunkelgrüner Farbe, mässig derb, die Acini sind gross, blutreich, das Bindegewebe der Kapsel anscheinend nicht besonders verdickt. Der obere an der Vorderkante der Leber befindliche grauweisse Tumor ist von prall elastischer Konsistenz; er erweist sich beim Einschneiden der zum Teil verkalkten Wand als eine mit schleimigen, gelblichen Fetzen erfüllte, relativ glattwandige Cyste. Im Inhalt finden sich zahlreiche Ecchinokokkenhaken. Der darunter befindliche Tumor erweist sich als die mit Konkrementen gefüllte Gallenblase, deren Wandung von dunkel graugrüner Farbe ist und auf dem Durchschnitt eine Stärke von circa 5—8 mm an der Vorderseite, an der Hinterseite von circa 1—2 cm Stärke hat. Die Schleimhaut der Gallenblase ist in eine sammetartige, dunkelrote Masse verwandelt. An der Hinterwand findet sich eine dunkelbraune, unregelmässig zackig umgrenzte Ulceration.

In der Umgebung dieser beiden beschriebenen Vorwölbungen ist das Lebergewebe in eine dunkel braunrote, mit zahlreichen Blutungen durchsetzte, relativ derbe, central partiell erweichte, strukturlose Masse verwandelt von der Ausdehnung circa eines Kinderkopfes. Diese Tumormassen erstrecken sich portalwärts und haben die Vena portarum und die Ausführungsgänge der Galle völlig umwuchert. Der Ductus cysticus ist in der Gegend der *Heister*'schen Klappe nur noch für feinste Sonden durchgängig, seine Schleimhaut grünlich verfärbt, glatt. Der Ductus hepaticus zeigt im allgemeinen glatte Schleimhaut, ist aber in der Gegend der Einmündung des Ductus cysticus mehrmals stark abgeknickt und völlig undurchgängig. Die Schleimhaut erscheint auch an diesen Stellen nicht besonders verdickt, sondern nur stark vorgetrieben durch die darunterliegenden Tumormassen. Der Ductus choledochus ist nur mässig durch benachbarte Tumor-

knoten verengt, seine Schleimhaut dünn, grünlich. Verfolgt man oberhalb der Verengerung des Ductus hepaticus die grösseren Gallengänge weiter, so findet man, dass dieselben im Bereich des rechten Leberlappens extrem erweitert sind. Die Schleimhaut ist dünn, grünlich, an anderen Stellen eigentümlich granulierend aussehend. Mehrfach sind dieselben von bis apfelgrossem, in das Gewebe des rechten Lappens sich hineinerstreckendem Tumorgewebe von grauroter bis dunkelbraunroter Farbe umgeben. Der Inhalt der Gallengänge besteht hier aus eingedickten, dunkelgrünen, oftmals schleimige Fetzen enthaltenden jauchigen Massen. Ein circa faustgrosser Herd ähnlicher Beschaffenheit, bestehend aus dunkelbraunroten, partiell erweichten Tumormassen, findet sich im linken Leberlappen und im oberen Teile des rechten. Ausserdem liegen zerstreut in der ganzen Leber grauweissliche, manchmal zentral erweichte, mit Hämorrhagien durchsetzte rundliche Tumormassen von Erbs- bis Haselnussgrösse.

Die Schleimhaut des Magens ist weisslich, verdickt, bedeckt mit zähem Schleim. Pylorus und Duodenum zeigen ähnliche Schleimhaut. Nirgends sind submucöse Tumormassen zu finden. Im Magen und Duodenum finden sich beiderseits je circa 1 cm vom Pylorus entfernt ein rundes, circa erbsengrosses Geschwür mit derbem Grund. Das Pankreas ist klein, grünlichgrau, derb, sein Kopf in durch Tumormassen stark vergrösserte Lymphdrüsen eingebettet. Das Jejunum ist mit dunklem Blut erfüllt, seine Schleimhaut dünn. Ebenso zeigt sich die graugrünlich verfärbte, blutarme Schleimhaut des Ileum nicht verdickt. Ähnlich sind die Verhältnisse im Dickdarm. Nirgends findet sich ein Zusammenhang der Schleimhaut mit den zahlreichen subserös gelegenen, bis erbsengrossen Tumorknoten.

Dem mikroskopischen Befunde möchte ich vorausschicken, dass die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden.

Das Mikroskop zeigt noch an mancherlei Stellen grössere Partien fast völlig normalen Gewebes. Es lassen sich die Acini hinreichend voneinander abgrenzen, indem das durchaus nicht vermehrte periacinöse Bindegewebe die rundliche Gestaltung der Acini deutlich hervortreten lässt. Die Centralvene liegt dann in der Mitte des Läppchens, ist nicht erweitert, auch können an der balkigen Struktur der Leberzellen, den Kapillaren meist keine Abweichungen vom Normalen festgestellt werden. Nur zuweilen sieht man eine geringe Stauung der interlobulären Pfortaderäste, die sich in einer Erweiterung ihres Lumens kundgeben, auf die Peripherie des Läppchens fortsetzen, die Kapillaren leicht erweitern und die Leberbälkchen verschmälern. Auch treten hier und da — besonders in der Läppchenperipherie — Leberzellen auf, die kleine oder grössere, runde, helle Blasen oder Vakuolen enthalten und dadurch etwas aufgetrieben erscheinen.

Nähern wir uns aber dem Gebiet der Neubildung, etwa einem der vielen kleineren Knötchen, so treten allmählich bemerkenswerte Veränderungen auf, die folgender Natur sind: Am meisten in die Augen fallen zunächst eigentümliche, meist rundliche zerstreute Herde, bald im periportalen Gewebe, bald mitten im Acinus in der Gegend der Centralvene, bald in der Mitte zwischen dieser und der *Glisson*'schen Kapsel oder im Zusammenhang mit dieser stehend. Diese Herde sind zweierlei Art. Die erste befindet sich stets im acinösen Gewebe, oft in der Gegend der Centralvene oder excentrisch liegend im Raume zwischen ihr und der Peripherie. Sie erscheinen äusserst blass, fast ohne Färbung, jedoch

liegen in sehr vielen — und zwar teils in noch erhaltenen Zellen, teils in den farblosen Schollen oder im Raume dazwischen — feine oder gröbere rotbraune Körnchen, wodurch der ganze Herd eine bräunliche Färbung bekommt. Bei stärkerer Vergrösserung kann man die normalen, gut gefärbten Leberzellbalken in diese farblosen Herde ganz allmählich übergehen sehen. Es werden die Zellen heller, die Grenzen derselben verschwimmen, im Protoplasma treten die erwähnten Pigmentkörnchen auf neben einer eigentümlich blasigen Struktur, die Kerne färben sich schlechter, bis man nur noch ungefärbte kernlose Schollen sieht, die zunächst noch eine balkige Gliederung erkennen lassen, bald aber in ungeordnete, formlose Massen übergehen, zwischen denen sich nun hier und da, die frühere Balkenstruktur andeutend, ein feines bindegewebiges Netz befindet — offenbar ein Rest des früheren Kapillarsystems — mit einigen rötlich gefärbten Zellleibern und Kernfragmenten. Es ist wohl kein Zweifel, dass wir es hier mit multiplen, kleinen Nekroseherden zu thun haben. So deutet auch *Thorel*[1] einen ganz ähnlichen Befund in einer cirrhotischen Leber, welchen er auf eine hochgradige Gallenstauung zurückführt. Auch in meinem Fall war eine ausgedehnte Gallenstauung vorhanden. An ungefärbten oder noch besser an mit Lithioncarmin gefärbten Schnitten zeigten sich die Herde intensiv mit grünen Massen durchsetzt, die teils im normalen Lebergewebe, teils in den nekrotischen Schollen und frei in den Hohlräumen lagen.

Die zweite Art ausgestreuter Herde findet sich überall im Lebergewebe und in der *Glisson*'schen Kapsel und ist durch besonders charakteristische Zellen ausge-

---

[1] Dr. *Ch. Thorel*, Die Cirrhosis hepatis carcinomatosa. Ein Beitrag zur Histologie der Leberkrebse. Beiträge von Ziegler XVIII.

zeichnet, wodurch sie sich scharf, nicht nur von den eben beschriebenen Nekroseherden, sondern auch von den normalen Leberzellen unterscheidet.

Diese Zellen zeichnen sich hauptsächlich durch Grösse und Gestalt ihres Protoplasmaleibes und Kernes aus und durch eine von den normalen Leberzellen abweichende Färbung. Sie sind durchgehends grösser als die normalen, man sieht sogar zuweilen — allerdings mehr in vorgeschrittenen Partien der Neubildung — ganz riesige Exemplare, welche wohl den vier- bis fünffachen Rauminhalt normaler Zellen einnehmen mögen. Ihre Form ist variabel. Während man zuweilen regelmässige, cylindrisch oder kubisch gestaltete Gebilde sieht in schlauchartigen oder cylindrischen Zellgefügen, besonders wenn sie an den Wänden dieser Schläuche liegen, so nehmen sie nach dem Centrum zu, oder wenn sie mehr ungeordnet in rundlich-alveolären Räumen liegen, rundliche oder polygonale Formen an. Dabei färben sie sich viel weniger mit Eosin und erscheinen mehr bläulich, jedoch im ganzen heller und durchscheinender als die Leberzellen. Das Protoplasma ist etwas gröber gekörnt. Besonders charakteristisch sind die grossen, bläschenförmigen Kerne mit dem grobkörnigen Chromatinnetz und den grossen Nucleolen, wodurch sich diese Zellen sofort von den Leberzellen unterscheiden lassen.

Diese Herde, welche sich als zu der Neubildung gehörend zu erkennen geben, liegen anscheinend regellos im Leberparenchym, allerdings gruppieren sie sich gern um die *Glisson*'sche Kapsel, dort konfluieren sie zu grösseren Massen und dringen von hier aus in die Acini. Die allerkleinsten Herde erscheinen wie eine Aussaat der grösseren.

Die *Glisson*'sche Kapsel selber erscheint nirgends gewuchert, nur hier und da sieht man mässige Rund-

zellen-Anhäufungen, die, in spärlichem, faserigen Bindegewebe ruhend, eine etwas deutlichere Zeichnung der Capsula *Glissonii* geben, ohne jedoch den Charakter einer Cirrhose anzunehmen. Allerdings werde ich noch eine Bindegewebswucherung beschreiben, doch hängt diese innig mit gewissen Vorgängen im Lebergewebe zusammen, auf die ich später zurückkommen werde, und beschränkt sich auch auf die von der Neubildung völlig eingenommenen Partien der Leber, wo vom normalen Lebergewebe nichts oder höchstens nur noch Spuren vorhanden sind.

Während von den Gefässen hier nichts besonderes zu erwähnen ist, abgesehen von mässigen Stauungserscheinungen, verdient das Verhalten der Gallengänge eine besondere Betrachtung. Es treten nämlich in der Nähe der Tumormassen ab und zu Bilder auf, welche erweiterten Gallengängen sehr ähnlich sehen. Sie sind mit flachem Cylinder- oder kubischem Epithel ausgekleidet, das grösser und vollsaftiger ist als dasjenige der umliegenden normalen Gallengänge. Meist erreichen diese Zellen noch nicht die Grösse der eigentlichen Geschwulstzellen, sie bilden vielmehr ein gewisses Übergangsstadium; es fanden sich aber auch solche mit dem voll ausgebildeten grossen Epithel der Tumormassen. So lag z. B. um einen Pfortaderquerschnitt kranzförmig eine Anzahl kleiner noch völlig normaler Gallengänge. Der eine unter ihnen jedoch war bedeutend erweitert und zeigte das typische grosscylindrische Epithel der Neubildung mit den grossen bläschenförmigen Kernen und der charakteristischen lichtbläulichen Färbung. Diese veränderten Gallengänge kann man gleichsam als Vorläufer der eigentlichen Geschwulst ansehen.

Man bemerkt nämlich im Gebiete dieser zerstreute schlauchförmige Gebilde, die den Gallengängen fast völlig

gleichen, nur dass ihr Epithelbelag zu Tumorzellen transformiert ist. Meist sind es etwas flache Cylinderzellen, an anderen Schläuchen jedoch ist diese cylindrische Gestalt der Epithelien verloren gegangen. Es liegen mehr unregelmässige, runde, spindlige oder kubische Zellen kranzförmig an der Wandung des Schlauches, oft nur in einer Lage, oft in zwei oder mehreren, dabei kann das Lumen auch völlg ausgefüllt werden, sodass kompakte Epithelstränge entstehen, erfüllt von regellos durcheinander liegenden polygonalen oder rundlichen Zellen. Derartige Schlauch- oder Cylinderformen (und ihre Querschnitte) lagern bald einzeln, bald in Gruppen vereinigt in der *Glisson*'schen Kapsel, voneinander durch das spärliche Bindegewebe derselben getrennt. Hier sieht man gar nicht selten Quer- und Längsschnitte anscheinend noch normaler kleinerer und grösserer Gallengänge mitten zwischen den entarteten selbst in vermehrter Anzahl liegen, vielfach geschlängelt und verzweigt.

Diese schlauchförmigen Zellgefüge scheinen sehr lange ihre Form zu bewahren und entsprechen daher völlig dem adenomatösen Geschwulst-Typus. Man trifft nämlich überall in den Geschwulstmassen, selbst in den offenbar ältesten Partien, ihre langgestreckten Längs- und runden Querschnitte. Viele von den kompakten Strängen nehmen dabei wohl beträchtlich an Dicke zu, sodass sie auf dem Querschnitte kaum oder gar nicht von den alveolären Geschwulstmassen zu unterscheiden sind, auf welche ich gleich näher eingehen werde. Daneben liegen auch dünnere Schläuche, die kaum ein Lumen erkennen lassen und sich von den normalen interlobulären Gallengängen nur durch die Grösse und Form ihrer Zellen unterscheiden.

Die Hauptmasse der Geschwulst wird jedoch durch Zellkomplexe dargestellt, welche mehr unregelmässig

rundliche, alveoläre Gestalt haben. Die kleinsten Herde, welche man sehr zahlreich im acinösen Gewebe besonders in der Nähe der grösseren Tumoren findet, werden oft nur aus zwei oder drei Zellen gebildet, welche in den Kapillaren liegen und sich in ihnen offenbar sehr rasch vermehren, denn nur selten findet man ein etwas grösseres Kapillarsystem von diesen Zellen infiltriert. Vielmehr entsteht sehr bald infolge einer offenbar beträchtlichen Wachstumsenergie ein rundlicher Zellenballen, der, die Kapillare stark erweiternd, die umliegenden Zellbalken und Kapillaren rings um sich herum zusammenpresst und sich so den Weg innerhalb des Kapillarsystems selbst versperrt. Durch fortwährende Neubildung von Zellen wachsen diese Herde, indem die Zellen ungeordnet und polygonal oder rundlich geformt durcheinanderliegen, dabei allseitig die umliegende Lebersubstanz komprimierend, sodass überall eine scharfe Grenze zu sehen ist. Selbst rings um die kleinsten Herde sieht man diese Verdrängungserscheinungen: Die Leberzellbalken sind verschmälert, etwas dunkler pigmentiert, die Grenzen der einzelnen Zellen sind weniger deutlich sichtbar, sogar haben sich die Kerne, dem Drucke nachgebend, länglich gestaltet. Dabei werden die Kapillaren zu schmalen Spalten reduciert. Endlich verschwinden auch diese, sodass Balken an Balken liegt. Grössere Knoten haben sich mit einer ganzen Reihe konzentrischer Kreise von diesen atrophischen, schmalen Leberzellbalken umgeben; liegen mehrere solche Knoten in der Nähe, so wird die normale Läppchenkonfiguration völlig aufgehoben. Es ziehen dann zwischen den Zellmassen der Neubildung lange Züge von schmalen, dicht aneinander gepressten und parallelen Bälkchen in den verschiedensten Richtungen durch das Gesichtsfeld dahin.

Betrachtet man solche Geschwulstherde mit den erwähnten komprimierten Leberzellbalken bei schwacher Vergrösserung, so sieht man an vielen, und zwar stets bei denen mit hochgradigen Kompressionserscheinungen, einen hellen fast farblosen Ring zwischen Tumor- und Lebergewebe. Bei stärkerer Vergrösserung zeigen sich hier farblose und körnige Massen, teils noch in konzentrischen Reihen liegend, hier und da auch eine rötlich gefärbte Leberzelle mit allen Zeichen des Verfalles oder Kernfragmente, dazwischen Leukocyten, allerdings nur spärlich. Es ist wohl kein Zweifel, dass diese hellen Ringe durch den Druck nekrotisch gewordene Leberzellbalken vorstellen. Dieser Vorgang ist für die Stromabildung der grossen Carcinommassen von grosser Bedeutung. Denselben Vorgang beobachtet man bei nahe aneinander liegenden kleineren Geschwulstherden. Die zwischen die Zellmassen eingeklemmten Leberbälkchen werden nekrotisch und verfallen endlich einem völligen Schwund, wobei nur das spärliche Bindegewebe des Kapillarsystems die einzelnen Herde voneinander trennt.

Das Bild nun, welches die Haupttumoren darbieten, ist ein sehr mannigfaltiges, an einigen Stellen ist es sogar kaum noch möglich, den ursprünglichen Typus zu erkennen. Hier sind alle die Formen und Erscheinungsweisen der Neubildung, die oben erwähnt wurden, in buntem Wechsel vereint, zumeist jedoch sind es vorgerücktere Stadien, die wir hier vor uns haben. Neben den Quer- und Längsschnitten der gallengangähnlichen Gebilde mit ihrem kurz cylindrischen oder kubischen aber auffallend grossen Epithel mit den charakteristischen bläschenförmigen Kernen, finden sich Bildungen, die Übergänge bis zu den kompakten Krebszellen-Cylindern und Nestern erkennen lassen. Die Schläuche sind hier sehr häufig stark erweitert, ihre Wandungen mit

kubischen grossen Epithelien besetzt, welche zuweilen in zottenförmigen Erhebungen und Strängen das Lumen bis zur gegenüberliegenden Wand durchziehen. Dabei verlieren die Zellen sehr schnell die regelmässige Cylinderform und nehmen spindlige oder rundliche Gestaltungen an. Offenbar tritt bei den kompakten Zellcylindern infolge der raschen Zellzunahme eine starke Schlängelung ein, sodass das Messer stets runde oder ovale Schnittbilder hervorruft — eine Erklärung, wie sie auch *Weigert*[1] bei ähnlichen Bildern giebt. Hier sieht man dann noch oft an der Peripherie die regelmässig kubischen Epithelien liegen, die nach dem Innern zu unregelmässig oder polygonal werden. Andere, bei denen auch die regelmässigen Randzellen fehlen, sind nur schwer — höchstens durch ihre regelmässige runde Gestalt und scharfe Abgrenzung — von den mehr unregelmässigen mit Sprossen und Ausbuchtungen versehenen Infiltrationsherden zu unterscheiden. In welcher Weise die Umwandlung der normalen Epithelzellen in die der Neubildung erfolgt, ist im vorliegenden Fall ausserordentlich schwer zu beobachten. Ich bin der Ansicht, dass sich zunächst eine Art Zwischenstufe bildet, welche sich über grössere Strecken der Gallengänge hin erstreckt. Dafür sprechen die oben erwähnten Gallengänge mit den deutlich vergrösserten Epithelzellen, den bläschenförmigen Kernen und ihrer geringeren Färbung, Eigenschaften, wie sie die Tumorzellen aber in viel höherem Masse besitzen. Hierfür spricht auch ein Befund, der noch in anderer Beziehung höchst interessant ist: Man sieht einen etwa mittelgrossen Gallengangquerschnitt, dessen seitlich etwas zusammengefallene Wandungen — derart, dass eine längsovale, nierenförmige Figur entstanden

[1] *Weigert* l. c.

ist — mit einem einschichtigen, hohen Cylinderepithel bekleidet sind, das sich vom normalen wohl kaum unterscheiden lässt. An den Biegungsstellen des Ganges nun sieht man plötzlich die Cylinderzellenschicht der einen Längsseite in Unordnung geraten, es lagern sich zwei bis drei Schichten mehr unregelmässig gestalteter Zellen übereinander. In der Mitte dieser Längswand ist eine schmale Öffnung, durch welche sich das Epithel etwas nach aussen umschlägt; und nun breitet sich von dieser Offnung aus ein fächerförmig angeordneter Zellhaufen in das umliegende bindegewebige Stroma, ohne eine bestimmte Schlauch- oder Alveolenform anzunehmen. Diese Zellen verlieren sofort die Cylindergestalt und werden rundlich polygonal, dabei scheinen sie leicht vergrössert, ihre Kerne heller gefärbt zu sein.

Während in den bisher geschilderten Bildern offenbar ein expansives Wachstum der Geschwulst durch Vermehrung der Zellen nach dem Innern des Zellenganges erfolgte, so scheint die eben erwähnte Beobachtung auf eine andere, wenn auch viel seltenere Form der Ausbreitung hinzudeuten. Es ist offenbar an einem Punkte der wandständigen Zellen eine carcinomatöse Zellwucherung eingetreten, die neu gebildeten Elemente breiten sich aber nicht nach innen, sondern nach aussen aus; dabei ist die schlauchförmige Anordnung der Geschwulstzellen verloren gegangen. Es liessen sich leider, trotz Anfertigung einer Serie von Schnitten, diese Zellen nicht weiter verfolgen, da das Gebilde am Rande des Schnittes gelegen war; jedoch ist an ein Kunstprodukt nicht zu denken, besonders da die ausstrahlenden Zellen sich durch ihre geringere Grösse und dunklere Färbung sehr deutlich von den herumliegenden Neubildungszellen unterschieden.

Die unregelmässigen, in alveolären Räumen liegenden

Zellnester haben sich in diesen ältesten Teilen der Neubildung zu recht bedeutender Grösse entwickelt, sodass sie fast völlig die Lebersubstanz verdrängt haben, ohne jedoch die ehemalige acinöse Struktur noch irgendwie erkennen zu lassen. Vielmehr haben sich die einst in den Kapillaren ausgesäten Tumorzellen in bunter Mannigfaltigkeit zu grossen und kleineren Tumorknoten entwickelt; auch ihr Zellinhalt entbehrt jeder Regelmässigkeit. Sie liegen dicht nebeneinander, eingebettet in ein lichtes Stromagewebe, welches die Tumormassen in schmalen Bogen und kreisförmigen Zügen umgiebt. An anderen Stellen bildet dies Stromagewebe ganz eigenartige Figuren: Von einem breiteren Gewebszuge spalten sich baumartig nach allen Richtungen hin schmalere Zweige ab, stets in Bogen und Kreisen grössere Geschwulstpartien umgebend, um sich endlich zwischen den einzelnen Alveolen in ein feines Netz aufzulösen, dessen Maschen von der Geschwulst eingenommen werden. Diese maschenförmige Struktur tritt besonders da zu Tage, wo nur eine einschichtige Epithellage die Maschen auskleidet. Das Stromagewebe selbst besteht aus eigentümlichen, in langen, parallelen Zügen angeordneten scholligen Massen, welche fast ungefärbt sind; ab und zu findet man noch in einigen dieser scholligen Züge schwach gefärbte Kerne oder Pigmentanhäufungen. Sie sind von spärlichem, faserigen Bindegewebe mit langen, strichförmigen Kernen in der Längsrichtung durchsetzt, dazwischen liegen Rundzellen — nur selten eine dichtere Infiltration bildend — und Zellen, welche sich durch ihre spindligen Formen als junges Bindegewebe zu erkennen geben. Gar nicht selten zeigen sich auch im Verlauf der blassen Schollen noch kurze, rötlich gefärbte Bälkchen, in denen noch undeutliche Leberzellen mit blassen Kernen sichtbar sind und die sich als

degenerierende Reste von Leberzellbalken zu erkennen geben.

Dieses Stromagewebe hängt offenbar innig mit den ehemaligen Leberzellbalken zusammen, die parallelen scholligen Züge und Zellfragmente sind durch den Druck der wachsenden Neubildung nekrotisch gewordene Leberzellbalken, deren frühere Stadien wir bereits zu beobachten Gelegenheit hatten. Das Bindegewebe liefern teils die *Glisson*'sche Kapsel, teils das die ehemalige Kapillarwand umspinnende Bindegewebe.

An andern Stellen wiederum, und diese sind offenbar die ältesten, ist dies eben beschriebene, noch teilweise aus nekrotischen Leberzellbalken und geringem Bindegewebe bestehende Stromagewebe völlig von einer intensiven Bindegewebswucherung ersetzt. Die baumartige Verzweigung ist noch deutlich erhalten, aber der Stamm, die Äste sind bedeutend dicker geworden; sie bestehen bald aus dicht aneinander gedrängten, üppig wuchernden spindligen Zellen, bald aus langfaserigem, derbem Bindegewebe mit strichförmigen Kernen. Es ist nicht zu verwundern, wenn bei dieser starken Bindegewebsbildung die in den Verzweigungen liegenden runden Epithelnester mancherlei Verzerrungen und Deformierungen erleiden müssen. Daher sehen wir hier auch durchaus nicht mehr stets den runden Typus gewahrt, vielmehr findet man Verkrümmungen, Ausbuchtungen und ähnliche Formen in Menge. Diese Art Stromabildung ist ein gar nicht seltener Befund. So beschreibt z. B. *Orth*[1] eine ganz gleiche konzentrische Kompression der Leberbalken, *Fetzer*[2] behauptet, dass ein Teil des

[1] *Orth*, l. c.

[2] *Fetzer*, Beiträge zur Histogenese der Leberkrebse. Inaug.-Dissertation. Tübingen 1868.

Stromas aus dem Bindegewebe der komprimierten und zum Schwund gebrachten Lebersubstanz entstanden sei, da noch zuweilen Reste von Leberzellbalken zu finden waren, ein anderer Teil allerdings sei durch Wucherung der Kapsel entstanden. *Perls*[1] beschreibt in einem Falle die Bildung des Krebsstromas folgendermassen: „An den meisten Stellen ist dieses blutreiche Lebergewebe scharf gegen das Neoplasma abgesetzt und die schmalen Leberzellbalken umlagern in konzentrischen Reihen den Rand des Neoplasma; zuweilen aber trifft man Stellen, wo das Lebergewebe ohne Grenze in das Neoplasma übergeht. Hier zeigt es nicht jene hochgradige Ausdehnung der Kapillaren, aber man sieht gegen das Neoplasma hin allmählich die grünlichgelben Lebermassen, welche zwischen den Kapillaren liegen, vollständig schwinden. Statt ihrer bleiben nur leicht faserige weisse Balken, die sich in das Neoplasma hinein fortsetzen und dort die Zellenmassen als Stroma durchsetzen."

Bei anderen Autoren finden sich ähnliche Angaben, insbesondere bei sekundären Krebsen ist diese Stromabildung eine nicht ungewöhnliche. Desgleichen bieten andere Organe ganz analoge Bildungen.

Aber noch zwei andere Erscheinungen treffen wir ausserordentlich häufig im Gebiet der Neubildung an. Das sind weit ausgedehnte Nekrosen und Hämorrhagien. Die Nekrosen betreffen zum Teil das Lebergewebe, zum Teil die Neubildung selbst.

Man findet öfter breite, langgestreckte Partien aus strukturlosen oder scholligen Gewebsmassen, die einen deutlich parallel geschichteten Bau besitzen, und zumal, wenn sich Blut in die Zwischenräume des Gewebes ergossen hat, lebhaft an die schon erwähnten kompri-

[1] *Perls*, Leberkrebs. Virchow's Archiv 56. 1877.

mierten Leberzellbalken erinnern. Es schliessen auch stets sehr kräftige Tumormassen diese nekrotischen Partien ein oder pressen sie fest an das Gewebe des fibrösen Leberüberzuges. Hier sind offenbar grössere Leberteile von der stark wuchernden Neubildung umschlossen und durch Druck und vielleicht auch durch ungenügende Ernährung zur Nekrose gebracht.

Deutlich von diesen Nekroseherden zu unterscheiden sind andere. Man sieht nirgends eine Schichtung, vielmehr kann man oft noch die baumartige Verzweigung des Stromas erkennen, aber die Kerne der Zellen sind verschwunden, der faserige Bau wird undeutlicher, oft in kurze Segmente geteilt, die körnig zerfallen und sich mit dem zerfallenen Krebsgewebe innig mischen. Der carcinomatöse Mascheninhalt ist zu einer scholligen, bröckligen, schwach gefärbten Masse geworden, in der man jedoch noch häufig einzelne Zellen unterscheiden kann, den Protoplasmaleib mit grossen und kleinen hellen Bläschen oder Vakuolen durchsetzt.

In einem dieser Herde befinden sich Längsschnitte grösserer Gefässstämme der Pfortader und Leberarterie. Sie sind trombosiert, zum Teil auch bereits organisiert. Ihre Wandungen durchsetzen vielfach kleine, rundliche Krebsnester. Auch im Lumen fanden sich reichlich Krebszellen, dieses teilweise ausfüllend. Ein grosses Stück dieser trombosierten, von Neubildungsmassen durchsetzten Gefässe war ebenfalls der Nekrose anheimgefallen.

Mit diesen nekrotisierenden Vorgängen hängen offenbar innig die oben erwähnten Hämorrhagien zusammen. Man findet sie meist im Gebiet der Nekrosen, alle Spalten und Räume des Gewebes prall mit roten Blutkörperchen ausfüllend. Häufig liegen die Blutzellen so dicht aneinander gepresst, dass das dazwischen liegende

Gewebe nur schwer erkennbar ist. Aber auch die Spalten des lebenskräftigen Tumorgewebes sind gar nicht selten von ausgedehnten Blutungen durchsetzt, ja, in die einzelnen Schläuche und Gallengänge hat sich das Blut Bahn gebrochen und durchzieht wie eine natürliche Injektion zahllose Hohlräume der Gallengangsneubildung. So findet man rote Blutkörperchen in Gängen, deren Umgebung nirgends Spuren von Hämorrhagien zeigen.

Das Zustandekommen dieser Nekrosen mag wohl auf verschiedenen Ursachen beruhen. Im wesentlichen sind es hochgradige Ernährungsstörungen, eine Folge der Kompression oder Abknickung von Gefässen durch die rasch wachsenden Tumormassen.

Die Blutungen sind teils durch Eröffnung der Blutbahn bei dem Einwuchern der Krebsmassen entstanden, teils erfolgten sie aus nekrotischen Partien des Gefässrohrs. Endlich ist auch die allgemein schädigende Wirkung des Krebsgiftes auf die Gefässwandungen mit in Anschlag zu bringen.

Wir müssen jetzt noch das Verhalten der grossen Gallengänge und besonders der Gallenblase betrachten. Leider sind die Wandungen und die Umgebung des Ductus hepaticus von einer so heftigen Rundzelleninfiltration durchsetzt, die teilweise zu puriformer Schmelzung des Gewebes geführt hat und die offenbar auf bacillärer Infektion von seiten des Darmtractus her beruht, dass es unmöglich ist, genauere Beobachtungen zu machen. Der Prozess in der Gallenblasenwandung hat eine ziemlich bedeutende Ausdehnung angenommen. Die Epithelschicht der Mucosa ist, wenigstens zum grossen Teil — offenbar durch ulceröse Prozesse — verloren gegangen, da man in den oberflächlichen Schichten der Mucosa noch dichte Rundzellen-Anhäufungen mit Substanzverlusten findet. Während in der hinteren circa

$1^1/_2$ cm dicken Wand nur undeutlich der Prozess der Krebswucherung erkennbar ist, da das gesamte Gewebe einer ausgedehnten, mit Hämorrhagien durchsetzten Nekrose verfallen ist, lässt er sich an der weniger verdickten Vorderwand gut wahrnehmen. Es drängen sich lange oft miteinander kommunicierende Reihen von polygonalen Neubildungszellen zwischen die bindegewebigen und muskulären Schichten der Wandungen und heben diese voneinander ab. Besonders zwischen Submucosa und Serosa, im Gebiet der Muskularis, hat der Prozess an Ausdehnung gewonnen. Hier sind die Bindegewebsschichten stark verdickt; zwischen ihnen hat sich die Geschwulstmasse in knollen- oder traubenartiger Anordnung ausgedehnt, dabei das Bindegewebe und die Muskellagen weit voneinander abdrängend, welche sich nun um die knolligen Geschwulstmassen wie eine spindlige Kapsel legen. Nach der Mucosa zu ziehen zapfenartige Sprossen, welche wahrscheinlich auch mit dem Oberflächenepithel zusammengehangen haben oder wenigstens bis zu diesem vorgedrungen sind. Letzteres ist an dem Schnitt nicht mehr vorhanden. Die Geschwulstzellen haben meist polygonale oder rundliche Formen und entsprechen völlig denen der übrigen Geschwulst. Ausgebildete hohe Cylinderepithelien konnten jedoch hier nicht gefunden werden.

Auch an der Echinokokkencyste verhindert das schon makroskopisch sichtbare ausgedehnte Gebiet der Nekrose eine nähere Untersuchung der Beziehungen zwischen Cyste und Geschwulst. Man erkennt noch um die lamellös geschichtete Cuticula der Cyste eine breitere Bindegewebszone, zwischen deren Schichten sich Tumorstränge oder runde Nester gedrängt haben, doch verlieren sich bald die noch erkennbaren Zellen in

scholligen, strukturlosen Massen, die reichlich von Hämorrhagien durchsetzt sind.

Die Untersuchung der übrigen Organe, abgesehen von den erwähnten vergrösserten Lymphdrüsen und den Lungenherden, ergiebt nichts für die Neubildung in Betracht Kommendes. Magen, Darm, Nieren, Pankreas u. s. w. zeigen nirgends Spuren einer tumorartigen Bildung. Die vergrösserte Glandula thyreoidea giebt im Mikroskop das bekannte Bild einer hochgradig kolloid entarteten Struma, ohne die geringsten Spuren einer malignen Entartung zu bieten.

Die Knoten des rechten unteren Lungenlappens liegen stets in der unmittelbaren Nachbarschaft von Bronchien. Es sind Anhäufungen von Leukocyten, welche eine dichtgedrängte Schar von Zellen einschliessen, die sich höchst charakteristisch von ihnen unterscheiden. Sie sind weit grösser und protoplasmareicher als Leukocyten und polygonal. Ihre Kerne zeichnen sich durch Grösse und eine lichtere Färbung aus, kurz, sie gleichen völlig den Zellen der Neubildung in der Leber. Meist liegen sie ungeordnet durcheinander, zuweilen zeigen sich auch balken- oder ringförmige Anordnungen, auch verlaufen solche zusammenhängende Zellreihen neben den Bronchien einher, hier und da neue Knötchen bildend. Stets ist eine starke peribronchiale Rundzellen-Anhäufung vorhanden mit Epithel-Desquamation der Bronchialschleimhaut, Gefässerweiterung und einer nicht unbeträchtlichen pneumonischen Infiltration des umgebenden Lungengewebes. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass wir es hier mit auf dem Lymphwege zustande gekommenen, von der Pleura aus auf die peribronchialen Lymphwege übergegangenen Metastasen zu thun haben.

Auch die zahlreichen vergrösserten Lymphdrüsen, die das Sektionsprotokoll erwähnt, sind reichlich von

Tumorzellen erfüllt, wobei die im Centrum liegenden sehr häufig der Nekrose anheimgefallen sind.

Wenn ich noch einmal in kurzen Zügen die Ergebnisse dieser Untersuchung zusammenfasse, so erhalten wir folgendes Bild:

In einer keineswegs cirrhotischen Leber finden wir eine Neubildung, welche aus Cylinderepithel oder seinen Modifikationen besteht, welche die normale Lebersubstanz verdrängt und zum Schwund bringt und stets durch eine scharfe Grenze vom übrigen Lebergewebe getrennt ist. Ein allmählicher Ubergang in die Leberzellbalken ist also nirgends zu bemerken. Sie tritt in zwei Formen auf. Die Hauptmasse der Geschwulst besteht aus annähernd runden Zellanhäufungen, welche in alveolären Räumen des Leberparenchyms liegen. Ihre Zellen sind rundlich oder polygonal, bedeutend grösser als die Leberzellen von hellerer, mehr bläulicher Farbe (bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung) und besitzen grosse bläschenförmige Kerne mit mehreren grossen Nucleolen. Zwischen den einzelnen Herden befindet sich ein bindegewebiges Stroma, welches die Reste der komprimierten und zum Schwund gebrachten Lebersubstanz darstellt. Eine stärkere Bindegewebswucherung findet sich nur in den älteren Teilen.

Die zweite Form der Neubildung findet man besonders in der *Glisson*'schen Kapsel und ist über das ganze Gebiet der Neubildung verbreitet, an Umfang tritt sie jedoch weit hinter die erste Form zurück. Sie besteht aus schlauchförmigen oder cylindrischen Zellsträngen, welche zum Teil eine sehr grosse Ähnlichkeit mit Gallengängen haben, bald langgestreckt sind, bald geschlängelt. Und zwar finden sich Schläuche, deren

Wand ein regelmässiges ein- oder mehrschichtiges Cylinderepithel bedeckt; die Epithelzellen gleichen — abgesehen von ihrer regelmässigen Cylinderform — sowohl an Grösse wie an Aussehen völlig den Tumorzellen der ersten Art. Andere Schläuche verändern nach dem Centrum zu ihre Zellen, die mehr runde, polygonale Gestalt annehmen, oder sie bestehen völlig aus solchen, wobei die regelmässige Schichtung verloren geht, sodass kompakte, mit polygonalen Zellen erfüllte Cylinder entstehen. Solche Cylinder können beträchtliche Dicke annehmen.

Das Verhalten der Gallengänge ist ein sehr bemerkenswertes. Sie werden durchaus nicht durch die wachsenden Tumormassen verdrängt und zum Schwund gebracht, vielmehr zeigen sie sich vermehrt, viele sogar mit auffallend vergrösserten und helleren Zellen, welche wie eine Art Übergangsform zu den erwähnten Schläuchen und Cylindern der Neubildung sich darstellen. Einen direkten Übergang eines noch annähernd normalen Gallenganges in einen total entarteten kann man nicht entdecken, da offenbar die Umwandlung eine ganz allmähliche ist. Gewisse Gallengänge vermögen von einem Punkte aus zahlreiche entartete Zellen zu produzieren, welche in die äussere Umgebung einbrechen. Kommunikationen untereinander oder stärkere Verzweigungen zeigen diese Gallengänge im allgemeinen nur wenig.

Die Neubildung veranlasst zahlreiche Nekrosen und Hämorrhagien, welche ein beredtes Zeugnis ablegen von der eminenten Bösartigkeit. Metastasen finden sich in der Lunge und zahlreichen Lymphdrüsen.

Die Beantwortung der wichtigen Frage nach dem Ursprung und der Art der Verbreitung dieser Neubildung, die ohne Zweifel ein Carcinom ist, bietet ausserordentliche Schwierigkeiten.

Es ist klar, dass sich die Hauptmasse des Carcinoms durch eine Art Infiltration der Kapillaren ausdehnt, indem Zellen sich loslösen und vom Blutstrom in benachbarte Kapillargebiete getrieben werden, wo sie sich weiter entwickeln. Auf diese Weise lässt sich die Entstehung der zahlreichen Knoten und Knötchen wohl erklären.

Ob auch die allergrössten Knoten sich auf diese Art gebildet haben, die räumlich weit voneinander getrennt sind und zur gleichen Zeit wohl entstanden sein mögen, ist schwer zu beantworten. Es müsste dann von der Pfortader aus carcinomatöses Material in verschiedene Kapillargebiete geworfen sein. Nun fanden sich in der That inmitten der Neubildung, teilweise im nekrotischen Gewebe, krebsig durchwucherte Pfortaderstämme, welche sehr wohl Metastasen hätten hervorbringen können; immerhin muss das völlige Fehlen von Krebspfröpfen in den Pfordaderquerschnitten der Peripherie der Geschwulst und der noch normalen Lebersubstanz, die nirgends nachweisbare Anordnung der Tumoren um Pfortaderäste Zweifel erregen, besonders da stets eine eigentümliche carcinomatöse Veränderung an den Gallengängen nachweisbar ist. Ich kann mich nicht der Ansicht *Naunyn*'s[1] anschliessen, wonach die Gallengänge zuweilen selbst bei sekundären Leberkrebsen carcinomatös entarten sollten — eine Behauptung, der schon *Eberth*[2] im Jahre 1868 sehr schroff widersprach, vielmehr deutet meiner Meinung nach diese carcinomatöse Gallengangentartung darauf hin, dass beide Krebsarten genetisch innig zusammenhängen. Ausserdem stünde ja immer

[1] Dr. *B. Naunyn*, Über die Entwicklung der Leberkrebse. Archiv für Anatomie und Physiologie 1868.

[2] *C. Eberth*, Untersuchungen über die normale und pathologische Leber. 3. Das Adenom der Leber. Virchow's Archiv 43.

noch die Frage offen, wo denn der eigentliche primäre Herd jener Pfortader-Metastasen zu suchen sei, da ja alle sonstigen Organe keinen primären Krebs aufweisen. Man könnte hier die Gallenblase verantwortlich machen, und in der That besteht diese Möglichkeit. Jedoch spricht die im Verhältnis zu der so weit vorgeschrittenen Lebererkrankung geringe Beteiligung der Gallenblase, die hauptsächliche Lokalisation des Prozesses in den tieferen Schichten, die polygonale Gestalt der Zellen, während gerade hier die Cylinderform fast völlig fehlt, doch sehr gegen diese Annahme. Nun ist, wie ein Überblick über die diesbezügliche Litteratur ergiebt, eine carcinomatöse Entartung der Lebergallengänge an sich schon kein häufiger Befund, insbesondere nicht in der Form, wie wir sie hier finden, vielmehr steht sie einzig in ihrer Art da — so bieten sich in der That für eine annehmbare Erklärung ausserordentliche Schwierigkeiten.

Meiner Ansicht nach könnte die erwähnte pilzförmige Figur jenes Gallenganges mit dem ausstrahlenden Krebszellenstiel eine Erklärung bieten. Es würde sich dann der Prozess folgendermassen abgespielt haben: Durch irgendwelchen Reiz ist eine Entartung der Lebergallengänge eingetreten. Diese tritt teils in adenomatöser Form auf, indem die Struktur der Gallengänge gewahrt bleibt, oder gallengangähnliche Gebilde neu entstehen, teils in carcinomatöser Form, indem ein Gang nach aussen ungeordnete Haufen von Tumorzellen produciert, welche in die Nachbarschaft eindringen, ungeordnet das Gewebe durchsetzen und schliesslich in das Kapillarsystem gelangen, wo sie vom Blutstrom hierhin und dorthin gespült werden und die Aussaat bilden für zahlreiche Knötchen und Knoten. Dieser carcinomatöse Prozess ist offenbar selten, findet sich aber doch wohl

an mehreren Punkten der Lebersubstanz zugleich, wodurch die Hauptknoten entstanden sein mögen. Unwahrscheinlich ist es meiner Ansicht nach, dass hier ursprünglich ein Gallengangadenom vorgelegen habe, welches in carcinomatöse Wucherung geraten sei, da man nirgends eine gehäufte Ansammlung von Gallengängen findet, vielmehr stets eine diffuse Ausbreitung derselben.

Bei einer Durchsicht der einschlägigen Litteratur ergeben sich nun mancherlei Schwierigkeiten für die Beurteilung der mitgeteilten Erkrankungsfälle. Es kam vor allem darauf an, eine reinliche Scheidung zu treffen zwischen den eigentlichen carcinomatös entarteten Lebergallengängen und den durch Zellmetamorphosierung und Wachstum der Leberbälkchen neu gebildeten sogenannten Pseudogallengängen. Desgleichen mussten diejenigen Carcinome ausgeschieden werden, welche von den grossen Ausführungsgängen der Galle, dem Ductus hepaticus, cysticus, choledochus und besonders der Gallenblase selber ausgingen, und von dort sekundär auf die Leber übergriffen. Die Unterscheidung dieser Pseudogallengänge von den eigentlichen Gallengängen ist deshalb so schwierig, weil ja überhaupt das Gallengangepithel und das Epithel der Leber selber histogenetisch gleichwertig sind, die Gallenkapillaren von den Parenchymzellen selber, die Epithelien der grösseren interlobulären Gallengänge von ihren Modifikationen gebildet werden. Es ist daher auch nicht wunderbar, wenn bei einer Neubildung von Zellen des Leberparenchyms diese anfänglich ebenfalls eine gallengangähnliche Anordnung annehmen. Diese schlauchartigen Bildungen werden sehr zahlreich beschrieben, besonders bei der zweiten Form der von mir zu Anfang gegebenen Einteilung der primären Krebse,

nämlich der mit Cirrhose verbundenen, und bei den multiplen Adenomen. Sie haben zu mancherlei Erörterungen und Meinungsverschiedenheiten geführt, die einen, z. B. *Naunyn*[1] und *Waldeyer*[2], meinten, die Gallengänge für ihre Bildung verantwortlich machen zu müssen, viele andere aber wiesen unwiderleglich nach, dass sie ein Produkt der Leberzellen selbst sind, durch deren Wucherung sich zunächst die Bälkchen zu stärkeren Trabekeln auswachsen, in deren Mitte bald ein spaltförmiges Lumen auftritt, welches sich allmählich erweitert. Trotz dieser Erkenntnis finden sich aber immer noch eine ganze Reihe von Beobachtungen, welche durchaus auf eine carcinomatöse Entartung der Gallengänge selber schliessen lassen.

So berichtet *Naunyn*[1] von einem Fall von primärem Krebs der Leber bei einer fünfundvierzigjährigen Frau, die nach mehrmonatlichem Ikterus gestorben war. In der Leber und der Wand der Gallenblase fanden sich zahlreiche Krebsknoten von Walnuss- bis Stecknadelkopfgrösse, während alle übrigen Organe davon frei waren.

Mikroskopisch sah man vielfach stark erweiterte Gallengänge in der *Glisson*'schen Kapsel. Die Epithelauskleidung bestand aus bedeutend vergrösserten saftreichen Pflaster- oder niedrigen Cylinderzellen mit mächtigen Kernen. Im Lumen fand sich häufig eine gelbliche, wie Galle aussehende Masse. Ein solcher Gallengang liess sich zuweilen bis an die Grenze eines der kleineren Geschwülste verfolgen, die in dem Netzwerk von bindegewebigen Zügen der vermehrten und in den

---

[1] *Naunyn*, l. c.

[2] *Waldeyer*, Die Entwickelung der Carcinome. Virchow's Archiv 55.

Leberacinus hineingewucherten Capsula Glissonii in Form von häufig kommunizierenden Hohlräumen lagen. Die Wandungen dieser Maschen waren mit Epithelien gleich denen der erwähnten entarteten Gallengänge ausgekleidet, in der Mitte ein Lumen zeigend. Der erwähnte Gallengang ging zuweilen kontinuierlich in einen solchen Hohlraum über, sich allmählich erweiternd. An der Peripherie wurden die Hohlräume kleiner, das zentrale Lumen verschwand immer mehr, auch wurden die Septen zart und fein. Allmählich gingen nunmehr diese zu balkenartigen Gebilden gewordenen Tumormassen in die normalen Leberbälkchen über, anscheinend unter allmählicher Vergrösserung des Kernes und Aufhellung des Inhalts der Leberzellen. Die drüsenartigen Hohlräume änderten sich vielfach, bald war die Bindegewebswucherung in der Oberhand, bald die Epithelwucherung. Auch bei letzterer konnte *Naunyn* zuweilen den Übergang eines carcinomatösen Gallenganges in solch einen grossen, ungeordneten Epithelzellenhaufen beobachten. Er schliesst aus diesem Befunde, dass die Krebsbildung von den Gallengängen ausgegangen sei, er ist sogar der Ansicht, dass selbst bei sekundären Krebsen die Gallengangepithelien carcinomatös entarten könnten, wofür er einige Beobachtungen anführt. Man kann jedoch einwenden — und in der That haben *Perls*[1] und andere diesen Einwand erhoben — dass die Entartung ebenso gut, wenigstens zum Teil, von den Leberzellen ausgegangen sei. Der allmähliche Übergang der Leberbälkchen in die schlauchartigen Bildungen und Hohlräume inmitten eines cirrhotischen Bindegewebes, entspricht recht gut dem Bilde, welches wir von dem Cancer avec cirrhose haben. Gleichwohl ist es wohl sicher anzu-

[1] *Perls*, l. c.

nehmen, dass hier auch in bedeutendem Masse die Gallengänge entartet waren.

Waldeyer[1] schliesst sich in einer Arbeit vom Jahre 1872 der Ansicht *Naunyns* an, dass primäre Leberkrebse lediglich aus Wucherungen von Gallengängen entständen. Er fand in seinen zwei Fällen die kleineren Gallengänge vermehrt, oft ohne Lumen und ganz mit Epithelzellen vollgestopft. Andere waren bedeutend erweitert, mit grossen, saftigen Epithelien ausgekleidet. Auch diese waren zum Teil zu kompakten Krebscylindern geworden. Andere hatten unregelmässig verzerrte Formen und waren wie mit Seitensprossen besetzt. Daneben fand man ganz unregelmässig geformte epitheliale Hohlräume mit denselben Epithelien, wie sie die Gallengänge besassen, ausgefüllt. Dazwischen fand sich ein dichtes und festes, reichlich kleinzellig infiltriertes Bindegewebe, wodurch die Geschwulst eine derbe, narbenartige Konsistenz erhielt. Die Leberzellen waren im Bereich der Neubildung entweder geschwunden oder in körnigem Zerfall begriffen. Nirgends konnte ein Zusammenhang mit den Leberzellbalken beobachtet werden.

Es ist nach diesen Angaben allerdings sehr wahrscheinlich, dass in den *Waldeyer*'schen Fällen das Leberparenchym an der Geschwulstbildung nicht beteiligt war. Die Behauptung jedoch, dass primäre Leberkrebse stets ihren Ursprung aus den Gallengängen nähmen, ist durch zahlreiche Befunde widerlegt.

Fetzer[2] beschreibt einen primären Leberkrebs bei einer Frau von 45 Jahren, der ebenfalls mit Cirrhose verbunden war. Ausserdem fanden sich Gallensteine und

---

[1] *Waldeyer*, l. c.
[2] *Fetzer*, l. c.

ein Ulcus in der Gallenblase, ohne dass Icterus vorhanden war. Das cirrhotische Bindegewebe bildete ein Maschenwerk, welches rundlich alveoläre, untereinander kommunizierende Hohlräume umschloss. Diese waren mit kleinen ovalen oder runden Zellen mit bläschenförmigen Kernen erfüllt. Die Zellen lagen teils ungeordnet, teils nach Art eines Cylinderepithels angeordnet, ohne jedoch ein zentrales Lumen erkennen zu lassen. Sie gingen aus Resten von Leberzellbalken hervor, indem sich die normalen Bälkchen durch Apposition von mehreren Zellreihen verdickten. Nach der Mitte des Acinus zu nahmen die Balken rundliche Formen an. Das Verhalten der Gallengänge beschreibt *Fetzer* folgendermassen: „Es liegen innerhalb der die Läppchen trennenden Bindegewebsmassen eigentümliche, mit Zellen erfüllte Schläuche. Abgesehen von den feineren interlobulären Gallengängen, welche an ihrem regelmässigen Epithelium und an ihrem zentralen Lumen als solche mit Bestimmtheit zu erkennen sind, sieht man nämlich noch andere Zellreihen, welche etwas breiter sind als Gallengänge, die sich ferner vielfach varikös ausgebuchtet zeigen und die sich ähnlich wie die Gallengänge verästeln, jedoch kein Lumen erkennen lassen, sondern soliden Zellsträngen entsprechen. Diese Zellstränge sieht man in unmittelbarem Zusammenhange mit den zunächst gelegenen Alveolen; sie sind mit den gleichen Zellen erfüllt, welche wir oben als konstituierende Elemente des Leberkrebses beschrieben haben.“

Ein Zusammenhang der normalen Gallengänge mit den soliden Krebszellensträngen innerhalb des interacinösen Bindegewebes war häufig nachweisbar, ebenso der der Krebsstränge mit den Krebsalveolen. *Fetzer* kommt zu dem Schluss, dass der Leberkrebs aus einer Wucherung und Transformation der Gallengangepithelien

sowohl wie der Leberzellen sich entwickelt habe. In einem zweiten, aber wegen Fäulnis des Präparates nicht genau untersuchten Falle von primärem Leberkrebs schien eine Gallengangveränderung nicht vorhanden zu sein.

Albert Thierfelder[1] zeichnet in seinem Atlas der pathologischen Histologie einen Leberkrebs, den er Krebs der Gallengänge nennt. Es betraf dieser Fall die Leber eines 50jährigen Mannes, der unter den Erscheinungen der Krebskachexie und starkem Icterus verstorben war. Die Leber war von grossen und kleinen — kirsch- bis faustgrossen — Knoten durchsetzt, die unregelmässig begrenzte Inseln von dunkel-icterischem Leberparenchym einschlossen. Das interacinöse Gewebe bildete anfänglich das Stroma, welches stets mit dem Fortschreiten der Geschwulst gleichfalls wucherte und die Geschwulst vom Lebergewebe trennte. Später beteiligten sich an der Stromabildung die bindegewebigen Reste der komprimierten und zum Schwund gebrachten Lebersubstanz. Der Krebs setzte sich aus grosskernigen, protoplasmareichen, oft noch deutlich cylindrischen Zellen zusammen, welche zu kolbigen und cylindrischen, oft ihre Richtung ändernden Zügen vereinigt sind. Zuweilen zeigten sich auch in diesen Zügen und Alveolen scharf abgesetzte Lumina, sodass eine deutliche Schlauchform auch hier kenntlich war.

Eine weitere, sehr interessante Beobachtung teilt *C. Weigert*[2] mit, welche in mancher Beziehung Ähnlichkeit mit meinem Falle hat. Die Leber eines 54jährigen Landwirtes wies eine grosse zusammenhängende Geschwulst

---

[1] Dr. *Albert Thierfelder*, Atlas der pathol. Histologie: Krebs der Gallengänge, Tafel XVIII. 1874.

[2] *Weigert*, l. c.

und zahlreiche Knötchen auf. Ausserdem fanden sich — wie in dem Falle von *Thierfelder* und dem meinigen — in Lymphdrüsen und Lunge Metastasen. *Weigert* beschreibt diese Leber folgendermassen:

„Die Leber im ganzen zeigt die Eigenschaften einer cirrhotischen. Derbe Bindegewebszüge grenzen die einzelnen Läppchen und Läppchengruppen voneinander ab. Der Cirrhose kommen auch Hypertrophien von Leberzellbalken zu, die bei dieser Affektion nicht selten zu adenomatösen Bildungen führen können. Ebenfalls häufig trifft man bei dieser Affektion sehr reichliche Gallengänge in den breiten Bindegewebszügen. Die Gallengänge, welche man hier in den Bindegewebszügen eingelagert findet, haben zum Teil eine normale Beschaffenheit, zum Teil ist ihr Lumen verändert, sie sind geschlängelt, ihre Zellen grösser und üppiger geworden. Durchschnitten solcher Gallengänge sehr ähnlich sind aber gewisse Bestandteile des Haupttumors. Hier liegen mitten zwischen den Krebsalveolen Hohlräume, die mit ihrem hellen, hohen Cylinderepithel und deutlich abgesetztem Lumen durchaus an die oben erwähnten Gallengänge erinnern. Von ihnen zu den eigentlichen Krebsalveolen sind so allmähliche Übergänge, dass an einem genetischen Zusammenhange zwischen beiden nicht gezweifelt werden kann.“ . . . „Zuerst verschwindet das Lumen durch Ausfüllung mit losen Zellen, wobei die Cylinderzellenbegrenzung noch erhalten bleibt, dann geht auch diese verloren und die Krebsalveole ist fertig. Die Form der Hohlräume ist zuerst noch hier und da cylindrisch, dann aber treten nur rundliche Formen auf, so aber, dass die Alveolen mit deutlichem Lumen und Cylinderepithel sich in nichts von den eigentlichen Krebsalveolen, unter denen sie mitten darin liegen, unterscheiden.“

„Die gallengangähnlichen Hohlräume sowohl, wie die aus ihnen hervorgegangenen Krebsalveolen haben in dem Haupttumor und in vielen Nebentumoren ihr helles Epithel bewahrt, sodass sich dieses nur durch Form und Grösse von dem Gallengangsepithel unterscheidet. In manchen Nebentumoren aber sind die Zellen um vieles voluminöser geworden und ihr Protoplasma gleichzeitig körniger, gelblicher, dem der Leberzellen ähnlich. Auch hier aber haben viele Hohlräume noch ein Lumen und ein deutliches Cylinderepithel, die sich dann in derselben Weise wie im Haupttumor verlieren. Ein Nebeneinandervorkommen der hellen und körnigen Zellen in einem Tumor, ja ein Übergang von Gallengangsepithelien zu leberzellenähnlichen Gebilden kann bei der embryologischen Verwandtschaft beider nicht auffallen."

Neben den geschwulstbildenden Vorgängen fanden sich aber auch nekrotisierende und entzündliche Prozesse. Die ersteren zeigten sich als helle „gleichsam ausgefressene" rundliche Stellen im Leberparenchym, in denen die früher vorhanden gewesenen Leberzellen atrophiert und resorbiert waren. Nur hier und da lagen noch Leberzellenreste und Eiterkörperchen darin. Letztere gewannen in den entzündlichen Herden die Oberhand. Ähnliche Nekrosen fanden sich auch in meinem Falle, und es passt die Beschreibung *Weigert*'s völlig für die meinigen, nur dass bei *Weigert* zum Teil eitriger Zerfall infolge von bacillärer Infektion erfolgt war.

Weigert behauptet also, dass in diesem Falle die Krebswucherung lediglich von den Gallengängen ausgegangen sei. Auch hier scheint man an den Gallengängen ein Zwischenstadium beobachten zu können, indem kleinere Gallengänge ein Epithel erhalten hatten, wie es nur die grösseren aufwiesen. Ob die alveolären Krebsherde sämtlich direkt aus Gallengängen entstanden, d. h.

also völlig deformierte Gallengänge waren, scheint mir zweifelhaft, da *Weigert* carcinomatös durchwachsene Pfortaderstämme beschreibt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass sich infolge dessen in der Leber Metastasen gebildet hatten; diese mussten bei ihrer Entwicklung eine ähnliche alveoläre Gestaltung annehmen, sodass sie, zumal bei Nachbarschaft von entarteten Gallengangsschläuchen und Cylindern, leicht für völlig deformierte Gallengänge gehalten werden konnten.

Auch *Birch-Hirschfeld*[1] beschreibt bei einem zwölfjährigen Knaben, welcher unter einer Krebserkrankung sehr verdächtigen Erscheinungen gestorben war, eine Lebergeschwulst, die nach seiner Ansicht ein Adenocarcinom darstellt, an dessen Bildung die interlobulären Gallengänge einen wesentlichen Anteil hatten. Allerdings will er nicht mit Bestimmtheit die Möglichkeit ausschliessen, dass auch die Leberzellen selbst an der Neubildung beteiligt waren. Die Leberoberfläche zeigte sich höckrig, mit traubenförmig zusammengesetzten grösseren Tumormassen und zahllosen kleineren bedeckt; auf dem Querschnitte des Organs fanden sich grosse und kleine Knoten. Das Mikroskop zeigte eine dichte Rundzelleninfiltration des zwischen den Herden liegenden Bindegewebes, welches dünnere Septen in die Geschwulstmassen sendete. In dem Bindegewebe lagen reichlich gewucherte Gallengänge, welche mit grossen, unregelmässig kubischen Epithelzellen völlig erfüllt waren und die oft unregelmässig aufgetriebene Sprossen trieben. An den Stellen, wo noch Lebergewebe erhalten war, sah man oft diese wuchernden Gallengänge von der Peripherie her zwischen die Leberzellbalken sich hinein-

[1] *Gerhardt*'s Handbuch der Kinderkrankheiten: Krankheiten der Leber. IV. Band, 2. Abteil. 1880.

drängen. Die Knoten bestanden aus alveolär angeordneten Zellen, welche den normalen Leberzellen ähnelten. Die kleineren Knötchen wurden von unregelmässig radiär angeordneten cylindrischen Zellhaufen gebildet, ohne dass ein Lumen vorhanden war.

Uber einen sehr interessanten Leberbefund berichtet ausführlich *Ch. Thorel:*[1] Eine 62jährige Frau erkrankte allmählich an Mattigkeit, Durchfällen und Icterus. Schliesslich traten Ascites und Ödeme auf, Symptome, die durchaus nicht mit Sicherheit auf eine Krebserkrankung schliessen liessen. Auch die Sektion gab zunächst keine Sicherheit für die Diagnose. Die Leber zeigte eine glatte, weisslich verfärbte Oberfläche, die keine Knoten oder tumorartigen Gebilde erkennen liess. Sie war im ganzen an Volumen reduziert, besonders der rechte Lappen, sodass der linke annähernd die Grösse des rechten erreicht hatte; ihre Konsistenz war sehr derb, cirrhotisch. Auf dem Durchschnitt zeigte sich der rechte Lappen in eine weissliche, beim Durchschneiden knirschende, cirrhotische Masse verwandelt, welche nur an den Spitzen noch einige spärliche Rudimente von dunkel-ikterischem Leberparenchym übrig gelassen hatte. Der linke Lappen enthielt noch relativ reichliches Leberparenchym und gleichfalls mehrere milchweisse Cirrhosenherde. Metastasen waren nirgends aufzufinden. Mikroskopisch zeigte sich im linken Lappen und den peripheren Teilen des rechten das Bild einer monolobulären, ringförmigen Cirrhose mit der bekannten Verschiebung der Läppchenkonfiguration. Auch liessen sich spärliche Bindegewebszüge innerhalb des Acinus erkennen. An einigen Stellen schälten einwuchernde Bindegewebszüge der Kapsel periphere Leberzellpartien vom übrigen Acinus

[1] *Thorel*, l. c.

ab. Diese Zellen hypertrophierten deutlich. Auffallend reich entwickelt waren die Gallengänge. Diese folgten in gewundenen Schlangenlinien oder in gerader Richtung den Längszügen des Bindegewebes, öfters dichotomische Teilungen eingehend oder sich baumartig verästelnd, ohne aber Anastomosennetze zu bilden. Diese Gallengänge trieben nun in die peripher gelegenen Kapillarschlingen des Läppchens kleine Sprossen. Ihr Epithel bestand in kleinen kubischen Zellen mit spärlichem Protoplasma, welche in kleineren Schläuchen in ein- oder zweifacher Lage geordnet waren, in grösseren jedoch vielfach geschichtet und ungeordnet wurden, sodass mit polygonalen Zellen gefüllte Schläuche entstanden; dabei wurden die grossen Cylinderzellen der grösseren Gallengänge allmählich kleiner und nahmen endlich die erwähnte kubische Form an. Neben diesen in die Läppchenperipherie einwuchernden Gallengängen traten im Gebiet der ausgedehnten Cirrhose des rechten Lappens auch an den Leberzellbalken selbst bemerkenswerte Veränderungen ein. Die frei ins periportale Bindegewebe hineinragenden Enden der Leberzellbalken schwollen knopfförmig an, indem sich die äussersten Zellen vergrösserten, unregelmässige Formen annahmen und sich bei Hämatoxylin-Eosinfärbung stärker rot färbten. Ihre Kerne wandelten sich zu grossen, bläschenförmigen Gebilden um. Derartige Zellkomplexe wichen bei dem Andrängen gegen das cirrhotische Bindegewebe im Innern auseinander und es bildeten sich, nachdem das Bindegewebe der Kapsel den Kolben umwuchert und abgeschnürt hatte, drüsenschlauchartige Krebsnester. Auch im Innern des Acinus, mitten im Verlauf der Bälkchen, fand eine carcinomatöse Umwandlung der Zellen statt, indem kleine polygonale Zellen mit schwächer gefärbtem Protoplasma auftraten.

Diese beiden, teils die Gallengänge, teils die Leberzellen betreffenden Prozesse an der Läppchenperipherie nahmen, je älter der Erkrankungsherd wurde, um so mehr an Ausdehnung zu. Zwar liessen sich anfangs noch die alveolären und schlauchartigen Gebilde von einander als zu den Gallengängen oder zu den Leberzellen gehörig an der nur den Gallengängen zukommenden Gallenfärbung unterscheiden, bald aber nahm die Gallengangwucherung so mächtig überhand, dass die Läppchen von ihnen völlig durchdrungen wurden. Gleichzeitig fielen auch die Leberzellen balkenweise der carcinomatösen Entartung anheim, sodass sich der Acinus völlig in Carcinomgewebe umwandelte.

Auch die Bindegewebswucherung folgte dem nach dem Centrum des Acinus zu vorschreitenden Prozesse, wodurch schliesslich charakteristische sternförmige Figuren entstanden, deren Umfang der Grösse eines Leberläppchens entsprechen würde. Ausser diesen carcinomatösen Veränderungen bot die Leber noch zahlreiche im Leberparenchym zerstreute nekrotische Herde, welche aber sehr bald bei der energischen Bindegewebsbildung organisiert wurden, sodass sie in dem ausgedehnten cirrhotischen Bindegewebe nicht mehr nachzuweisen waren.

Das Wesen dieser carcinomatösen Cirrhose sowie der zahlreichen Nekrosen beruhte nach *Thorel* auf einer enormen Reizeinwirkung der gestauten Galle, welche stellenweise in rein krystallinischer Form zur Ausscheidung kam. Die carcinomatöse Umwandlung betraf die Leberzellen und die Gallengänge, letztere aber in weit höherem Grade. *Thorel* sieht diese Gallengangssprossungen als vollständig selbständige Prozesse an, welche mit der carcinomatösen Leberzellenentartung nichts Gemeinsames hatten.

Als Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich schliesslich folgende Sätze aufstellen, welche im wesentlichen die Ansichten der meisten Forscher wiedergeben:

Das primäre Lebercarcinom nimmt seinen Ursprung entweder aus den Zellen des secernierenden Leberparenchyms, oder den Epithelien der kleineren und mittelgrossen Gallengänge.

Wenn schon das primäre Carcinom, welches aus den secernierenden Drüsenzellen der Leber entsteht, eine relativ seltene Erkrankung ist, so gilt dies in noch höherem Masse vom Lebergallengangcarcinom.

Beide Erkrankungsformen kombinieren sich gern, doch finden sich auch Beispiele, in denen nur eine Gallengangentartung eingetreten ist.

Die beiderseitigen carcinomatösen Prozesse sind, obwohl Leberdrüsenzelle und Gallengangzelle genetisch gleichwertig sind, als im Wesen verschiedenartige Vorgänge aufzufassen, da die bedeutende Veränderung des Charakters der beiden Zellarten offenbar auch wesentlich andere Bedingungen für eine carcinomatöse Entartung schafft. Es ist daher auch mit Recht eine grundsätzliche Scheidung zu treffen zwischen jenen aus den secernierenden Leberzellen entstehenden sogenannten „Pseudogallengängen“ und den eigentlichen carcinomatösen Gallengangssprossungen. Ich möchte daher die primären Leberkrebse in zwei grosse Gruppen teilen: in solche, die von den secernierenden Drüsenzellen der Leber ausgehen, und solche, die von den Ausführungsgängen — den Gallengängen — ihren Ursprung nehmen.

Ob Gallengangadenome in atypisch-carcinomatöse Wucherung geraten können, ist bisher nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Die Gallengangneubildung war, mit Ausnahme des von mir beschriebenen Falles, stets mit cirrhotischen Bindegewebswucherungen verbunden. Jedoch schlossen einige Fälle die Möglichkeit nicht aus, dass diese Cirrhose erst die Folge des sich entwickelnden Tumors war. Die Neubildung selber zeigte sich in den mannigfachsten Formen, sodass es bisher noch unmöglich erscheint, besondere Gruppen oder Abteilungen zu bilden. Die konstituierenden Tumorzellen waren bald grösser, bald kleiner als die normalen Elemente und zeichneten sich durch abweichende Färbung des Protoplasmas und der Kerne aus; sie trugen stets den Typus der Cylinderzellen. Eine nie fehlende Erscheinung war hochgradiger Icterus.

Über Metastasen in anderen Organen wurde selten berichtet, und dann fanden sie sich nur in Lymphdrüsen und der Lunge.

Zum Schluss möge es mir gestattet sein, Herrn Geheimrat Prof. Dr. *Birch-Hirschfeld* für die Überweisung dieser Arbeit meinen gehorsamsten Dank auszusprechen.

Desgleichen will ich nicht unterlassen, den Herren Dr. *Bruns* und Dr. *Stumme* für die mir jederzeit bereitwilligst gewährte Hilfe bestens zu danken.

Lebenslauf.

Carl Leopold Siegfried Otto von Rüts, evangel. Konfession, wurde am 16. Dezember 1870 zu Merseburg a/S. als Sohn des damaligen Regierungsrates *Leopold von Rüts* geboren. Er besuchte zunächst die dortige I. Bürgerschule, sodann das Dom-Gymnasium zu Merseburg und seit 1890 das Gymnasium zu Eberswalde, woselbst er Ostern 1893 die Reifeprüfung bestand. Nun widmete er sich auf der Universität Halle a/S. vier Semester lang dem Studium der Medizin und bestand dort am 5. März 1895 die ärztliche Vorprüfung. Nachdem er ein Semester in Freiburg i. Br. studiert hatte, wendete er sich nach Leipzig, welcher Universität er bis zum Schluss seines Studiums angehörte. Dort legte er im Wintersemester 1897/98 die Staatsprüfung ab und erlangte am 28. Mai 1898 die Approbation als Arzt. Von da ab war er in mehreren Vertretungen praktisch thätig.

Druck: Hallberg & Büchting (Inh.: L. A. Klepzig), Leipzig.